



HAL
open science

Decoupling thermal and non-thermal effects of the microwaves for lignocellulosic biomass pretreatment

Aurélie Bichot, Mickaël Lerosty, Marilena Radoiu, Valérie Méchin, Nicolas Bernet, Jean-Philippe Delgenès, Diana Garcia-Bernet

► **To cite this version:**

Aurélie Bichot, Mickaël Lerosty, Marilena Radoiu, Valérie Méchin, Nicolas Bernet, et al.. Decoupling thermal and non-thermal effects of the microwaves for lignocellulosic biomass pretreatment. *Energy Conversion and Management*, 2020, 203, pp.112220. 10.1016/j.enconman.2019.112220 . hal-02625871

HAL Id: hal-02625871

<https://hal.inrae.fr/hal-02625871>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Métastases osseuses du cancer du poumon : un paradigme dans la prise en charge onco-rhumatologique pluridisciplinaire

Cyrille B. Confavreux¹⁻², Jean-Baptiste Pialat²⁻³, Aurélie Bellière⁴, Marie Brevet⁵, Chantal Decroisette⁶, Agnès Tescaru⁷, Julien Wegrzyn²⁻⁸, Cédric Barrey⁹⁻¹⁰, Françoise Mornex¹¹⁻¹², Pierre-Jean Souquet¹³ et Nicolas Girard¹⁴.

1) Centre Expert des Métastases et Oncologie Osseuse Secondaire -CEMOS, Service de Rhumatologie Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre Bénite FRANCE

2) Université de Lyon, INSERM UMR 1033-Lyos, 69008 Lyon FRANCE

3) Service de Radiologie Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

4) Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin, 63000 Clermont Ferrand, France

5) Département d'Anatomopathologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 69500 Bron, France

6) Centre Hospitalier Anecy-genevois, 1 boulevard de l'hôpital, 74370 Metz-Tessy, France.

7) Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

8) Département de Chirurgie Orthopédique – Pavillon T, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon, France

9) Département de Neurochirurgie et Chirurgie du Rachis- Université Claude Bernard Lyon I, Hôpital Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69500 Bron, France

10) Laboratoire de Biomécanique, ENSAM, Arts et Métiers Paris Tech, 75003 Paris, France

11) Département de Radiothérapie Oncologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

12) Université Claude Bernard Lyon1- EMR 3738, 69921 Oullins, France

13) Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

14) Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ; Institut du Thorax Curie Montsouris, Institut Curie, 75005 Paris, France

Auteur correspondant:

Dr Cyrille Confavreux, MD PhD

Centre Expert des Métastases et d'Oncologie Osseuse Secondaires (CEMOS)

Service de Rhumatologie

Centre Hospitalier Lyon Sud

165 Chemin du Grand Revoyet

69495 Pierre Bénite Cedex

T : 04 78 86 12 31

Cyrille.confavreux@chu-lyon.fr

Abstract

L'os est la troisième localisation métastatique par ordre de fréquence après le foie et le poumon. Les métastases osseuses intéressent un cancer broncho-pulmonaire sur trois et sont généralement ostéolytiques. Les métastases osseuses ostéolytiques sont à l'origine de fractures pathologiques du rachis et des os longs qui entraînent une restriction de la mobilité, le recours à la chirurgie et un risque de compression médullaire. Les métastases osseuses s'accompagnent d'une altération marquée de la qualité de vie et de surcoûts de santé importants. Au cours des dernières années, la RCP métastases osseuses ou RCP d'Oncologie Osseuse Secondaire (RCP-OOS) a été mise en place dans le but de proposer, pour chaque patient, une prise en charge optimale des métastases osseuses en harmonisation avec la prise en charge antitumorale. Dans cette revue, nous allons évoquer les différents aspects de la prise en charge des métastases osseuses regroupant le diagnostic et l'évaluation (TDM, scintigraphie osseuse au Technétium 99m, TEP-FDG-(18F) et biopsie osseuse permettant le diagnostic moléculaire), les traitements osseux systémiques (acide zolédronique et dénosumab) et les traitements locaux (radiologie interventionnelle et radiothérapie). Les stratégies chirurgicales seront abordées dans un autre travail. À partir des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique, édition 2017, nous présentons ici un arbre décisionnel pour aider les médecins dans la mise en place d'une stratégie personnalisée locomotrice pour chaque patient.

Mots-clés : métastases osseuses, cancer du poumon, dénosumab, acide zolédronique, radiothérapie, chirurgie, risque fracturaire.

1. Introduction

Les métastases osseuses correspondent à des cellules tumorales qui proviennent d'une tumeur maligne primitive et qui se sont localisées à distance dans le tissu osseux. Ces cellules tumorales reproduisent les caractéristiques de la tumeur primitive mais possèdent des propriétés intrinsèques bien spécifiques permettant 1) *le trajet* de la tumeur primitive jusqu'à l'os incluant l'invasion, la transition épithélio-mésenchymateuse ou homing 2) *l'installation* dans l'environnement osseux hostile. Une fois dans leur niche osseuse métastatique, les cellules tumorales entrent dans une phase de dormance métastatique durant une longue période tout en multipliant les interactions avec le micro-environnement osseux et les différentes cellules en place telles que les ostéoblastes, les ostéoclastes, les cellules hématopoïétiques, les cellules immunitaires et les vaisseaux [1]. Les cancers les plus ostéophiles sont le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du rein, le cancer de la thyroïde et le cancer du poumon. Dans ces tumeurs, la dissémination des cellules ne se fait pas de manière aléatoire mais en utilisant un système de guidage chimique que l'on appelle chimiotactisme. Toutes ces propriétés font l'objet de nombreux travaux à travers le monde avec l'espoir de découvrir des cibles thérapeutiques susceptibles d'être utilisées chez l'homme. Lorsque les cellules tumorales sortent de leur quiescence, elles détournent à leur profit le processus normal du remodelage osseux sous la forme d'un « cercle vicieux » en libérant des facteurs de croissance et du calcium [2,3] .

Ce cercle vicieux est à l'origine des symptômes observés chez les patients. En effet, les patients atteints de métastases osseuses sont à risque élevé de survenue de complications osseuses (skeletal related events ou SRE) comme les douleurs osseuses sévères, l'hypercalcémie et dans de nombreux cas, une fragilité osseuse locale responsable de fractures pathologiques des os longs et des vertèbres s'accompagnant bien souvent d'une compression médullaire.

Le cancer du poumon est la première cause des décès par cancer dans le monde [4] et on retrouve l'existence de métastases osseuses dans plus d'un cas sur trois [5] au cours de cette maladie. Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire métastatique présentent un risque élevé de SRE liées au caractère ostéolytique des métastases. Leur pronostic de survie est particulièrement sombre avec une survie globale médiane de 9 mois [6]. Le cancer broncho-pulmonaire illustre parfaitement l'intérêt d'harmoniser la prise en charge des métastases osseuses et le traitement oncologique, dans un contexte de soins pluridisciplinaires. En attendant, le traitement du cancer du poumon et son pronostic sont en pleine évolution grâce à la mise en œuvre d'une médecine personnalisée basée sur des

thérapies ciblées et l'utilisation en routine de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle.

Cette revue s'appuie sur les recommandations cliniques émises par le Groupe de Travail des Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique [7]. Par soucis d'exhaustivité et de clarté, nous avons souhaité mettre en avant certains points spécifiques, pour aider les médecins dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer du poumon, autour de 15 questions pratiques abordant les trois grands domaines en lien avec les métastases osseuses : le diagnostic, les traitements osseux systémiques et les traitements locaux. Les spécificités chirurgicales des métastases osseuses seront abordées à l'occasion d'une autre revue. Ce travail sert de paradigme pour la prise en charge globale des métastases osseuses des cancers de tout type.

2. Diagnostic : évolutions récentes concernant le bilan d'extension et l'histologie

2.1. Histologie

La grande majorité des cancers du poumon, découverts dans un contexte de métastases osseuses symptomatiques, sont des adénocarcinomes. Néanmoins, la traditionnelle classification histologique des cancers pulmonaires divisés en deux groupes - les cancers du poumon à petites cellules (CPC) et les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) au sein desquels on distingue deux sous-types principaux : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes - a été totalement mise à jour grâce aux progrès réalisés en biologie moléculaire et à la mise en place du diagnostic moléculaire en routine. Le profilage moléculaire des tumeurs représente un élément essentiel de la médecine personnalisée ciblant les anomalies des cellules tumorales telles que les mutations de l'EGFR et le réarrangement de ALK. Dans de nombreuses situations, la biopsie des sites métastatiques est privilégiée lorsque l'accès à la tumeur primitive du poumon est rendu difficile par la présence de comorbidités chez les patients fumeurs ou pour des raisons techniques. De plus, les métastases osseuses de l'adénocarcinome pulmonaire sont le plus souvent de localisation pelvienne ou rachidienne, ce qui les rend facilement accessibles par un radiologue entraîné pour la réalisation d'une biopsie sous scanner [8].

Question 1 : Quel site osseux biopsier et comment conditionner le matériel tumoral ?

La sélection du site cible dépend de ses caractéristiques cellulaires, de son accessibilité et de l'impact d'un éventuel traitement local tel que la cimentoplastie à visée antalgique. Il est recommandé de cibler le bord de la lésion, là où la tumeur est la plus active, afin d'obtenir

plusieurs fragments osseux et d'éviter les zones nécrotiques. Pour les lésions lytiques tissulaires, le matériel osseux prélevé à la périphérie de la lésion est souvent de bonne qualité pour le diagnostic. Généralement, deux biopsies d'environ 1 cm et de taille 14G sont suffisantes pour poser les diagnostics histologique et moléculaire.

Les biopsies osseuses doivent être rapidement fixées au formol tamponné 10 % pendant une durée d'au minimum 6 heures. Si une décalcification est nécessaire, celle-ci doit être réalisée à l'EDTA (0.5M EDTA, (pH 8.0) Molecular Biology Grade) après fixation complète au formol tamponné. La décalcification à l'EDTA permet d'éviter l'hydrolyse de l'ADN observée avec les décalcifiants classiques à base d'acide, et s'avère relativement courte lorsqu'il s'agit de petits échantillons (moins de 48h selon le degré de calcification). Chaque spécimen doit être traité séparément afin de réaliser l'immunohistochimie - avec validation des techniques à l'EDTA comme prérequis - et le profilage moléculaire.

Question 2 : Que représente le diagnostic moléculaire ?

Après confirmation du diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire, le génotypage moléculaire - séquençage, séquençage de nouvelle génération, hybridation in situ - peut être réalisé selon les recommandations standard pour la prise en charge des CPNPC [9]. Pour de meilleurs résultats, l'extraction d'ADN peut être effectuée après microdissection laser afin d'augmenter la sensibilité des PCR. L'ensemble des biomarqueurs doit être recherché. La priorité est donnée à la recherche d'une mutation de l'EGFR et d'une translocation d'ALK chez les sujets non-fumeurs ou fumeurs occasionnels, et à l'expression de PD-L1 chez les fumeurs puisque des thérapies ciblées (inhibiteurs de la tyrosine kinase et immunothérapie) sont disponibles. Dans un contexte de résistance à un traitement, les mutations de résistance devront être également recherchées. En cas de diagnostic de carcinome épidermoïdes, l'expression de PD-L1 doit être évaluée. Aucun biomarqueur n'est recommandé à l'heure actuelle pour la prise en charge en routine du CPC.

L'étude prospective POU MOS-TEC menée à Lyon, a été la première à décrire le profil mutationnel des métastases osseuses synchrones des adénocarcinomes pulmonaires [8]. Dans cette étude, le diagnostic moléculaire a été posé chez 96 % des patients et dans près de la moitié des cas une mutation a été observée. Les mutations les plus fréquentes étaient *KRAS* (32 %) et *EGFR* (14 %). La prévalence des mutations d'*EGFR* était supérieure à celle retrouvée dans les tumeurs primitives. Krawczyk et al. ont également démontré la faisabilité du diagnostic moléculaire sur les biopsies de métastases osseuses et rapporté un taux élevé, malgré le petit nombre d'échantillons, de mutations *EGFR* dans les métastases osseuses [10]. En revanche, les translocations d'*ALK* étaient rares. Les données POU MOS corroborent les résultats de Doebele et al. selon lesquels les mutations *KRAS* et *EGFR* sont

plus fréquemment retrouvées dans les métastases osseuses tandis que la translocation d'*ALK* est plus fréquemment observée dans les métastases du foie [11]. La mutation d'*EGFR* dans les métastases osseuses est associée à une amélioration de la survie tout comme dans la tumeur primitive [12] tandis que chez les patients atteints d'une tumeur avec mutation *KRAS*, le pronostic est plus sombre [13]. Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée concernant l'expression de PDL1 dans les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires.

2.2. Techniques d'imagerie et médecine nucléaire à visée diagnostique

Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires présentent un aspect radiologique ostéolytique, sclérotique ou mixte très variable. La radiographie conventionnelle a une sensibilité limitée et les méthodes d'imagerie transversale sont à privilégier pour l'exploration des métastases osseuses. Le scanner offre une bonne résolution spatiale et permet de détecter les métastases plus précocement que les radiographies conventionnelles, même sur des images scanner thoraco-abdominales standard. Néanmoins, la TEP/TDM reste une technique d'imagerie qui fait preuve d'une meilleure sensibilité [14]. Lorsque les patients sont sous traitement, la TDM permet d'évaluer de manière précise la progression ou la stabilité des métastases osseuses voire même parfois un phénomène de réossification. La TDM représente donc un outil intéressant pour évaluer la solidité et la stabilité mécanique de l'os guidant la décision vers l'instauration ou non d'un traitement spécifique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) affiche une meilleure sensibilité que la TDM pour la détection des métastases osseuses. Les séquences T1, T2 avec suppression de graisse ou séquences STIR et les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium offrent un bon contraste entre la tumeur et son environnement [15]. L'IRM permet de détecter les petites lésions, une infiltration médullaire et une invasion tumorale dans l'espace épidual s'accompagnant d'une éventuelle compression neurologique. Par ailleurs, l'intérêt de l'IRM dynamique pour prédire la réponse au traitement fait actuellement l'objet d'une évaluation [16,17]. L'IRM est généralement réservée à l'exploration du squelette axial ou pour cibler une localisation anatomique précise à partir des signes cliniques ou autres résultats d'imagerie (radiographies, scintigraphie osseuse ou TDM), mais l'IRM corps entier avec séquence de diffusion (DWI) s'affirme désormais comme une technique particulièrement fiable pour l'exploration des patients atteints de métastases osseuses [18]. L'IRM corps entier est une solution moins coûteuse que la TEP/TDM-18FDG pour la stadification d'un cancer primitif du poumon [19].

La scintigraphie osseuse au MDP - 99m Tc est une méthode d'imagerie courante pour explorer l'ensemble du squelette et détecter les métastases osseuses [20]. Cette technique d'imagerie est largement disponible et induit une faible irradiation (4 mSv environ). Le MDP-99mTc se fixe dans le tissu pré-osseux ou tissu ostéoïde. Les résultats seront présentés dans la prochaine question.

Question 3 : Quelles sont les performances diagnostiques de la scintigraphie osseuse ?

Sa sensibilité pour la détection des métastases osseuses est bonne (62-99 %) puisqu'une métastase impliquant seulement 5 % de la pièce osseuse suffit pour être détectable. Elle affiche toutefois une meilleure sensibilité pour les métastases condensantes, comme celles du cancer de la prostate, que pour les métastases très ostéolytiques du cancer du poumon [10]. La scintigraphie osseuse permet de détecter les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles. Il s'agissait donc d'une procédure standard intégrée au bilan pré-thérapeutique des patients atteints d'un cancer du poumon qui présentent des complications osseuses. La disponibilité du PET-scan la remet peu à peu en question.

La spécificité de la scintigraphie osseuse est médiocre puisque la fixation peut être due à différentes pathologies telles que l'ostéoarthrite, les tumeurs osseuses primitives, l'infection, l'ostéomalacie, la consolidation fracturaire. L'interprétation des résultats doit donc reposer sur la présence de symptômes cliniques et sur les observations radiographiques. L'utilisation complémentaire du SPECT-TDM (tomographie par émission monophotonique) améliore nettement les performances de l'examen en assurant une excellente localisation des lésions.

Question 4 : Qu'appelle-t-on « flare up phenomenon » à la scintigraphie osseuse ?

Les lésions très ostéolytiques étant plus fréquentes dans le cancer du poumon, certaines lésions osseuses peuvent ne pas être détectées à la scintigraphie initiale au moment du diagnostic. De nouveaux foyers de fixation peuvent apparaître alors que le traitement anti-tumoral est efficace sur les lésions cibles non-osseuses observées à la TDM corps entier. Il faut alors ne pas assimiler, sur la scintigraphie osseuse, le « phénomène de rebond » à une progression métastatique. L'intensité de la fixation aux temps tardifs est directement corrélée avec le degré d'évolutivité des lésions. Les patients ayant une bonne réponse à la thérapie anti-tumorale présentent généralement des foyers d'hyperfixation à la scintigraphie osseuse [21]. Ce phénomène de « flare up » correspond à une augmentation de l'activité ostéoblastique au niveau des zones d'ostéolyse tumorale, dont la colonisation métastatique a été éradiquée par le traitement [21,22]. Le « flare-up phenomenon » a été décrit pour des tumeurs malignes très diverses telles que l'ostéosarcome, le lymphome et les cancers du poumon, du sein ou de la prostate. Le flare concerne 15 à 30 % des patients. Il n'existe aucune différence pronostique significative entre les patients dont la scintigraphie osseuse objective une amélioration avec ou sans flare. La scintigraphie osseuse de contrôle ne devrait pas être réalisée avant le 6e mois de traitement. Lorsqu'une scintigraphie osseuse précoce (moins de 6 mois) s'avère nécessaire, l'interprétation doit être prudente et reposer

sur les symptômes cliniques et les observations radiologiques. En cas de doute, le recours à l'IRM permet d'objectiver une disparition de l'infiltration métastatique ostéomédullaire.

Question 5 : Quelles sont les différences entre la scintigraphie osseuse et la 18-FDG-TEP ?

La tomographie à émission de positons (T.E.P.) au 18 fluoro-déoxyglucose (18F-FDG-TEP) permet de détecter directement l'accumulation de glucose dans les cellules. Les cellules du cancer du poumon ont une forte capacité d'absorption du glucose. C'est la raison pour laquelle la 18-FDG-TEP/TDM affiche une forte sensibilité pour la détection des métastases du cancer du poumon dans l'os et les tissus mous. Cet examen est recommandé uniquement pour la stadification d'un CPNPC localisé [9]. Cette recommandation s'appuie sur plusieurs études ayant comparé la scintigraphie et la 18-FDG CET/TDM dans le cancer du poumon non métastatique. D'après ces études, la 18-FDG TEP/TDM avait une meilleure sensibilité et spécificité que la scintigraphie osseuse pour détecter les métastases osseuses [23–28]. Néanmoins, dans le cancer du poumon métastatique, aucune recommandation ne privilégie la 18-FDG CET/TDM plutôt que la scintigraphie osseuse. Plusieurs études seront nécessaires pour comparer la scintigraphie osseuse avec la 18-FDG PET/TDM dans un contexte métastatique osseux.

3. Traitements osseux systémiques des métastases osseuses

Question 6 : Quelle est la place des traitements anti-résorptifs osseux ?

L'utilisation d'un anti-résorptif osseux a pour but de diminuer la survenue des événements osseux, d'améliorer les douleurs et la qualité de vie voire même la survie [29,30]. Deux médicaments ont été approuvés dans le traitement des métastases osseuses du cancer du poumon : l'acide zolédronique (ZOL) et le dénosumab (DMAB).

Evènements osseux. La principale étude portant sur le ZOL dans le CPNPC est une étude de phase III publiée par Rosen qui a randomisé 773 patients en trois groupes : placebo, ZOL 4 mg/3 semaines et ZOL 8 mg/3 semaines pendant 21 mois [31]. Le bras 8 mg a été interrompu pour des raisons de tolérance rénale et en l'absence de supériorité par rapport au bras 4 mg. Le rapport intermédiaire publié à 9 mois montre que le traitement par ZOL diminue et retarde le risque de survenue du premier événement osseux (230 jours dans le groupe 4 mg versus 163 jours avec un HR de 0,732 $p = 0,017$) [32]. Des résultats comparables ont été observés à 21 mois (236 jours versus 155 jours $p = 0,009$) avec des taux d'incidence annuelle de 1,74 événements par an sous 4 mg/mois versus 2,71 dans le

groupe placebo. Les données concernant le DMAB (120 mg/mois *en sc*) sont plus récentes et ont été obtenues contre ZOL (4 mg/mois *en iv*) dans une étude de phase III randomisée en double aveugle (890 patients/groupe) incluant 40 % de patients atteints d'un cancer du poumon [33]. Le blocage du remodelage osseux était plus marqué sous DMAB que sous ZOL (baisse de 76 % des NTXu versus 65 % et de 37 % des phosphatases alcalines versus 29 %). Le délai de survenue du premier évènement osseux a été retardé dans le groupe DMAB par rapport au groupe ZOL (20,6 versus 16,3 mois respectivement) correspondant à une réduction du risque de 16 % (HR = 0,84 [0,71-0,98] p = 0,007). Dans le sous-groupe des cancers du poumon (350 patients par groupe), la réduction du HR pour les évènements osseux n'a pas été significative (0,84 [0,64-1,10]). En ce qui concerne la tolérance au traitement, le taux d'ostéonécrose de la mâchoire était similaire dans les deux groupes (1,5 %) ; le ZOL a été responsable d'un plus grand nombre de syndromes pseudo grippaux et le DMAB d'un taux supérieur d'épisodes d'hypocalcémie.

Survie. Les données relatives à la survie globale (SG) sont rares. Lipton et *al.* ont montré que la normalisation plus rapide de la résorption osseuse (NTXu) sous ZOL chez les patients ayant des métastases osseuses avec un niveau de remodelage élevé, était associée à une amélioration de la survie [34]. Néanmoins, l'étude de Rosen (ZOL vs placebo) n'a pas mis en évidence de bénéfice de SG [31,32]. De la même manière, l'étude menée par Henry (ZOL versus DMAB) n'a retrouvé aucune différence en matière de SG et de survie sans progression pour l'ensemble de la population étudiée [33]. Cependant, si l'on se focalise sur les cancers du poumon inclus dans l'étude, l'amélioration de la SG était significative HR = 0,79 [0,65-0,95]). Sur la base de ces résultats, une extension a été menée spécifiquement pour le sous-groupe cancer de poumon avec 60 patients supplémentaires (aucun évènement osseux enregistré) augmentant l'effectif de chaque groupe à 400 pour le ZOL et 350 pour le DMAB [35]. Dans cette étude exploratoire, il existait un bénéfice de SG dans le groupe DMAB (survie médiane 8,9 versus 7,7 mois avec un HR = 0,80 [0,67-0,95] p = 0,05). Ce bénéfice a été maintenu dans plusieurs sous-groupes tels que celui des métastases viscérales associées ou des adénocarcinomes/cellules squameuses. L'étude randomisée - SPLENDOUR - comparant la chimiothérapie en première ligne avec ou sans DMAB en vue d'évaluer la SG, est actuellement en cours sous l'égide de la Plateforme Européenne d'Oncologie Thoracique, et porte sur des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire avec ou sans métastases osseuses (NCT : NCT02129699).

En ce qui concerne la réponse osseuse, le traitement des métastases ostéolytiques des adénocarcinomes pulmonaires avec mutation d'*EGFR* par les inhibiteurs de la tyrosine kinase a été associée à une ré-ossification rapide et intense des lésions lytiques [36]. Cette ré-ossification a certainement un impact sur la survenue des évènements osseux comme

rapporté par Sun et al. [37] qui ont montré que l'absence d'un traitement par un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR était associée à une augmentation du risque d'évènements osseux (HR = 1,9 [1,4-2,6] $p < 0,001$) et une survenue plus précoce de SRE (médiane de 3,3 vs 11,8 mois). Une des explications était que les enzymes tumorales telles que MMP et ADAMTS libèrent des facteurs de croissance comme l'EGF de la membrane cellulaire qui agissent sur les ostéoblastes et réduisent l'ostéoprotégérine, augmentant ainsi l'ostéolyse [38]. In vivo et chez l'homme, il existe une synergie d'action sur les métastases ostéolytiques des adénocarcinomes pulmonaires avec mutation de l'EGFR entre la tyrosine kinase de l'EGFR et les traitements anti-résorptifs [39,40].

Question 7 : Quand débiter un traitement anti-résorptif ?

L'instauration du traitement par anti-résorptif dès l'apparition des métastases osseuses ou seulement lorsqu'elles deviennent symptomatiques reste à déterminer. Les patients ayant présenté un premier évènement osseux sont plus à risque d'en présenter un autre, et ce, dans un délai très court [31,41,42]. C'est pourquoi, la mise en route d'un traitement anti-résorptif (soit 4 mg/mois de ZOL en perfusion pour une fonction rénale normale ou 120 mg/mois de DMAB en sous-cutané) est recommandée dès l'apparition d'un évènement osseux en raison des bénéfices de ce traitement sur la qualité de vie, la limitation de la douleur, la réduction du risque d'hypercalcémie et la prévention d'un deuxième évènement osseux. D'après les recommandations internationales actuelles sur la prise en charge du cancer du poumon, la mise en route d'un traitement par anti-résorptif doit être envisagée dès la survenue de métastases osseuses, quel que soit le statut fonctionnel du patient [9,43].

Question 8 : Quelles sont les précautions à prendre avant la mise en route du traitement anti-résorptif ?

La mise en route d'un traitement anti-résorptif chez un patient sévèrement carencé en vitamine D expose à une hypercalcémie profonde. Toutes les études utilisant des traitements anti-résorptifs dans un contexte d'ostéolyse maligne ont utilisé une supplémentation vitamino-calcique. Il est donc nécessaire de rechercher et de corriger une éventuelle carence en vitamine D avant la mise en route du traitement anti-résorptif [44]. La concentration cible est supérieure à 30 ng/ml (75 nmol/l). Les apports quotidiens en vitamine D conseillés pour un adulte sont de 800 UI/jour et les apports calciques de 1000 à 1200 mg/jour.

En complément du statut vitaminique D du patient, il est nécessaire de vérifier sa fonction rénale et de procéder à une évaluation bucco-dentaire avant l'initiation du traitement. Sauf urgence, la remise en état bucco-dentaire doit être réalisée lorsque nécessaire. En cas d'extraction dentaire, le traitement anti-résorptif devra être débuté après cicatrisation

contrôlée par le dentiste. Durant le traitement, une évaluation semestrielle de l'état bucco-dentaire est recommandée. Eviter au maximum les extractions dentaires et privilégier le traitement conservateur [45].

Question 9 : Quelle est la durée du traitement ?

Au-delà de la deuxième année de traitement mensuel [31,33], la littérature ne dispose d'aucune donnée susceptible d'encourager la poursuite du ZOL ou du DMAB chez les patients atteints d'un cancer métastatique du poumon en raison de la SG historiquement courte des patients qui peut désormais être reconsidérée grâce à l'efficacité prolongée des nouvelles approches anti-tumorales comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Parallèlement, le taux d'incidence des ostéonécroses de la mâchoire augmente fortement après 24 mois [46]. A l'issue des deux premières années de traitement, il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient en s'appuyant sur différents paramètres tels que le statut osseux, l'âge, le pronostic global, les antécédents de fracture, les observations radiologiques et le taux de remodelage osseux [47,48]. Contrairement aux bisphosphonates, le DMAB est un agent biologique [49] qui impose une excellente observance en raison de son absence d'inertie. En effet, dans un contexte d'ostéoporose, on observe un rebond du remodelage osseux à l'arrêt du traitement par DMAB [50]. C'est pourquoi il convient de mettre en place une surveillance des marqueurs du remodelage osseux après l'arrêt du DMAB dans un contexte de cancer métastatique. En attendant les données relatives au schéma thérapeutique suivant l'arrêt du DMAB, une perfusion unique de ZOL 3 mois après l'interruption du traitement et un suivi régulier par un oncologue ont été proposés.

4. Traitement local des métastases osseuses

4.1. Radiologie interventionnelle

Question 10 : Quelles sont les techniques percutanées disponibles ?

Le traitement local percutané est l'une des méthodes devant compter aujourd'hui parmi l'arsenal thérapeutique des métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire, aux côtés du traitement médical, de la radiothérapie et de la chirurgie. Ce traitement a l'avantage de pouvoir être combiné à une biopsie pour le diagnostic histo-pathologique et moléculaire. Les traitements percutanés comprennent la cimentoplastie, la kyphoplastie ou autres matériels expansibles, et les techniques d'ablation percutanée comme la radiofréquence ou la cryothérapie. Lorsqu'indiqué, ces techniques peuvent être combinées entre elles voire même associées à une fixation percutanée par vis ou enclouage verrouillé afin de stabiliser la zone de fragilité osseuse [51]. Une décision personnalisée sera prise lors de la RCP-OOS qui rassemble des radiologues, rhumatologues, oncologues, radiothérapeutes, orthopédistes et médecins spécialistes de la douleur. La lésion osseuse devra avoir été authentifiée comme responsable des signes cliniques sur la base de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des données de l'imagerie. Il est impératif de prendre en compte les douleurs associées, la stabilité et la localisation de la lésion ainsi que la proximité de structures dites « à risque » telles que le système nerveux et la moelle épinière, mais également les articulations, vaisseaux et autres organes avant de définir le schéma thérapeutique et d'évaluer le rapport bénéfique/risque du traitement par rapport à la radiothérapie ou la chirurgie. Dans de nombreux cas, il sera possible de combiner les procédures percutanées à la radiothérapie ou la chirurgie, en prenant systématiquement en compte la durée de survie du patient.

Question 11 : Quelles sont les indications et contre-indications des traitements percutanés ?

La cimentoplastie conduit à une diminution significative et rapide de la douleur dans près de 80 % des cas [32], même si le comblement de la lésion n'est pas complet [52]. Elle est indiquée en cas de résistance aux antalgiques ou de mauvaise tolérance du traitement par opiacés, en particulier dans les localisations vertébrales suffisamment stables qui ne nécessitent pas de traitement chirurgical mais peuvent bénéficier d'une stabilisation par remplissage de ciment. La cyphoplastie et autres techniques utilisant du matériel expansible sont à privilégier lorsqu'il est possible de restaurer la hauteur vertébrale ou lorsque le risque de fuite doit être limité (atteinte extensive du mur postérieur par exemple). Le recours à la cimentoplastie convient également aux lésions des os longs mais les propriétés mécaniques

du ciment ne lui permettent pas de résister aux contraintes de flexion et de torsion. La prise en charge des métastases osseuses dans un contexte de risque fracturaire élevé impose d'associer la cimentoplastie à une technique de fixation percutanée et constitue une option intéressante lorsqu'une ostéosynthèse chirurgicale ne peut être réalisée - 4 patients sur 12 avaient un cancer broncho-pulmonaire dans l'étude de Mavrovi et al. [53]. La cimentoplastie acétabulaire est une alternative de choix à un traitement chirurgical plus lourd afin de combler la lésion lytique et restorer des conditions mécaniques favorables à une amélioration de la douleur en position debout [54].

Les techniques de thermoablation percutanée (radiofréquence et cryo-ablation) permettent de contrôler les lésions tumorales de petite taille ou de réduire le volume de métastases plus larges et difficiles d'accès pour la chirurgie ou la radiothérapie. Ces techniques ont démontré leur effet bénéfique sur les douleurs causées par les métastases qui s'étendent aux tissus mous, lorsqu'une stabilisation n'est pas requise.

La cimentoplastie pourra éventuellement être couplée à une thermoablation percutanée ou à d'autres mesures locales telles que la radiothérapie antalgique, après décision en RCP-OOS, afin d'assurer un effet antalgique et stabilisateur immédiat [51]. La Figure 1 illustre un exemple de thermoablation percutanée de métastases osseuses par cryothérapie initiale complétée par une radiothérapie. On observe une destruction de la tumeur autour de la section active de l'aiguille placée au centre de la métastase sous contrôle TDM. La réduction tumorale ainsi obtenue est fonction de la taille de la lésion et des structures environnantes à préserver. Son effet sur la douleur est immédiat (dans les 24 heures) comme rapporté dans d'autres études qui affichent un taux de 70 à 90 % pour la radiofréquence, et supérieur à 75 % pour la cryothérapie [34].

Un résumé des principales indications et contre-indications des différents traitements percutanés est disponible dans le Tableau 1.

Question 12 : Quelles sont les événements indésirables des traitements percutanés locaux ?

Les complications *hémorragiques* sont rares et dépendent du site à traiter mais surtout du terrain.

Les complications *infectieuses* sont rares mais redoutées car le ciment est considéré comme un matériau sur lequel viennent se greffer les germes. Ainsi, sur un terrain souvent immuno-déprimé, il pourra être couvert par une antibio-prophylaxie.

La principale complication de la cimentoplastie est la *fuite de ciment*, plus fréquente que lors de la cimentation de fractures ostéoporotiques [55] car il est difficile de prédire sa répartition à l'intérieur de la tumeur au moment de l'injection. Le ciment est injecté à l'état pâteux afin

de limiter les fuites vasculaires (voire les embols) et les fuites épidurales au niveau des vertèbres (avec un risque de compression radiculaire ou médullaire). Les fuites discales ou extra-osseuses dans les parties molles sont assez fréquentes. La plupart sont asymptomatiques mais certaines peuvent être transitoirement responsables d'une hyperalgie sévère.

A visée de consolidation, la cimentoplastie est indiquée pour les localisations vertébrales, le bassin ou les os plats mais ne permet pas de résister aux contraintes de torsion ou de flexion. C'est pourquoi, la consolidation des os long requiert la plus grande prudence et doit être associée à une chirurgie stabilisatrice par enclouage, broches ou vis.

L'ablation par radiofréquence utilisant la technique monopolaire peut générer un arc électrique lorsque l'électrode est placée à proximité d'un implant métallique et reste contre-indiquée lorsque le patient est porteur d'un dispositif électronique implantable.

La lésion des structures situées dans la zone de traitement telles que les nerfs, le cartilage ou la peau, représente le principal risque de la thermoablation.

4.2. Radiothérapie

La RT est un outil indispensable pour le traitement des métastases osseuses. La Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) a récemment mis à jour ses recommandations pour la radiothérapie des métastases osseuses [56]. La RT a pour but de tuer les cellules tumorales mais son efficacité dépend du profil histologique. En effet, certaines tumeurs, telles que le cancer du rein, sont radiorésistantes. En revanche, les cancers broncho-pulmonaires affichent une excellente radiosensibilité. La RT favorise également la régénération osseuse. Elle a un effet de ré-ossification dans 65 à 85 % des cas sur lésions ostéolytiques contribuant ainsi à une stabilisation du matériel après 3 à 6 mois. C'est pourquoi, la mise en place d'une contention orthopédique (corset rigide) peut s'avérer utile pour prévenir la survenue d'un événement fracturaire précoce dans l'attente de l'effet de la radiothérapie.

Question 13 : Quelles sont les indications de la radiothérapie ?

On distingue cinq indications cliniques de la RT.

- 1) Traitement des douleurs osseuses résistantes aux traitements antalgiques médicamenteux.
- 2) Prévention du risque fracturaire
- 3) Traitement de la compression médullaire. La RT est couramment utilisée pour une irradiation exclusive en urgence ou adjuvante après un geste chirurgical en cas de compression médullaire [57,58]. Le score de Rades peut aider à la décision [59] mais

s'appuie sur le profil histologique qui a considérablement évolué avec la classification moléculaire de la tumeur et semble un peu caduque.

- 4) RT en traitement adjuvant post-opératoire. Une RT est systématiquement prescrite 2 à 3 semaines après le geste opératoire, sur peau cicatrisée, pour traiter la maladie microscopique. Cette stratégie permet de réduire la récurrence locale, le taux de ré-intervention chirurgicale et la survenue d'un syndrome algique local.
- 5) Traitement d'oligo-métastases osseuses, à visée ablative. Cette approche clinique est rare et utilise une irradiation à forte dose délivrée au rachis par la technique stéréotaxique. Son utilisation est discutée chez les patients qui présentent 1 à 3 métastases osseuses avec une tumeur primitive contrôlée et en l'absence d'autres métastases.

Question 14 : Quelle est la dose optimale de RT ?

Le schéma habituellement recommandé de 30 Gy en 10 fractions est le plus courant et garantit les meilleurs résultats en ce qui concerne la durée de la réponse antalgique, le taux de seconde irradiation, la reconstruction osseuse [63] et la toxicité. La RT conformationnelle 3D est la technique la plus fréquemment proposée. Pour les os longs, il faut inclure la totalité de l'os atteint et du matériel chirurgical dans le champ de traitement. Pour les vertèbres, le champ doit inclure une vertèbre de part et d'autre de la vertèbre cible sauf en cas d'épidurite où les deux vertèbres adjacentes de part et d'autre du volume cible seront à inclure. Latéralement, les pédicules et processus transverses bilatéraux doivent être inclus dans le champ d'irradiation.

Une dose de 8 Gy en une fraction peut également être utilisée. Ce schéma permet une prise en charge plus rapide du patient tout en limitant les mobilisations douloureuses de ces patients, l'impact sur le traitement oncologique global et les coûts liés au traitement. L'amélioration immédiate de la douleur est similaire à celle du schéma fractionné mais le schéma mono-fractionné a été associé à un taux plus élevé de seconde irradiation pour cause de douleurs (20 % pour la radiothérapie mono-fractionnée à 8 Gy vs 8 % pour la RT fractionnée) [64]. Le traitement par dose unique mono-fractionnée est une option à discuter pour l'irradiation des os longs et les localisations sans organe à risque.

Question 15 : Quelle planification pour le traitement par radiothérapie et le traitement oncologique systémique ?

La réalisation, au cours d'une même journée, de la radiothérapie et du traitement oncologique systémique dans la prise en charge palliative des métastases osseuses n'est pas recommandée. La prise en charge personnalisée du patient sera fonction de son PS

global, de l'absence ou non d'un organe à risque (ex. intestin, rachis) dans le champ d'irradiation et de la radiosensibilité du produit. Les risques de la radiothérapie concomitante au traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée) sont encore peu connus. Une radiosensibilisation aiguë ou un phénomène de rappel sont des effets indésirables graves. En théorie, une période de wash-out équivalente à 5 fois la demi-vie du produit systémique doit être respectée avant le premier jour de radiothérapie. Il existe actuellement trois profils thérapeutiques :

- thérapies systémiques avec un risque élevé de radiosensibilisation nécessitant de respecter une période de wash-out pour éviter les toxicités sévères ;
- thérapies systémiques compatibles avec la radiothérapie palliative ;
- et thérapies systémiques avec peu ou pas de données disponibles, nécessitant un consensus d'experts et l'application des principes de précaution. La SFRO a récemment publié des recommandations d'experts pour ces 3 profils [65]. Tableau 2.

L'interaction entre la radiothérapie et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire reste un sujet de recherche préclinique et clinique, en matière de sécurité et d'efficacité, avec la survenue d'un effet abscopal rapporté après l'irradiation d'une seule lésion métastatique. D'après les recommandations actuelles de pratique clinique, une interruption de sept jours avant et après la radiothérapie doit être respectée, sauf en cas d'urgence. L'essai clinique en cours Nirvana-Lung étudie comme critère secondaire d'évaluation, la tolérance de l'irradiation concomitante au traitement par nivolumab dans le CPNPC de stade III/IV.

5. Vers une approche intégrative de la prise en charge des métastases osseuses.

Les métastases osseuses bénéficient d'une prise en charge extensive et intégrative qui prend en compte la stratégie oncologique globale et le traitement osseux. L'étape initiale consiste à déterminer l'extension des différentes localisations osseuses et obtenir les données oncologiques générales suivantes : l'évolutivité et l'histologie de la tumeur, l'espérance de vie du patient et les toxicités des traitements oncologiques. L'étape suivante consiste à évaluer pour chacune des localisations osseuses : la douleur, la chronologie des signes (aigu vs chronique), les conséquences neurologiques comme la paralysie, les organes adjacents (moelle épinière, intestin, poumons) et le risque fracturaire. L'évaluation précise du risque fracturaire reste une démarche complexe. Plusieurs scores ont été proposés, comme le score de Mirels pour les os longs [66,67] et le Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) [68] pour le rachis, et permettent d'évaluer l'instabilité et le risque fracturaire mais également d'orienter la décision de prise en charge en s'appuyant sur la RT et/ou le recours à une chirurgie orthopédique préventive. Tableau 3 et 4. Mais ces scores sont insuffisants. Le développement de ces scores, leur utilisation clinique englobant les avantages et inconvénients, feront l'objet d'une revue détaillée dans la section portant sur le traitement chirurgical des métastases osseuses.

Cette évaluation de base nous permettra de proposer à chaque patient un programme personnalisé de prise en charge qui repose sur les traitements antalgiques et systémiques osseux en complément des traitements locaux comme précédemment décrit. Cette contribution transversale est assurée par la RCP-OOS en harmonisation avec la RCP anti-tumorale du patient. Figure 2.

Le diagnostic moléculaire de la tumeur, les nouvelles thérapies ciblées, l'immunothérapie et les nouveaux outils d'évaluation osseuse permettront de mettre en place des algorithmes décisionnels plus précis pour la prise en charge des métastases osseuses.

Remerciements

Nous adressons nos plus sincères remerciements au Pr Sébastien Couraud, à l'association ARISTOT (Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique) et à l'équipe du site web Lecancer.fr qui ont participé à l'organisation de la réunion annuelle de mise à jour des référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes et au comité de rédaction des référentiels en oncologie thoracique Auvergne Rhône-Alpes AURA 2017 [Annexe A, Document S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article].

Conflits d'intérêts

AB, AT, CB, JBP, JW, FM, MB, ne déclarent aucun conflit d'intérêt. CC déclare des conférences pour AMGEN, CELLGEN et BMS. CD, NG et PJS déclarent des prestations de conseil pour AMGEN.

Annexe A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Document S1) accompagnant cet article est disponible sur ...

Références

- [1] Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 2008;359:2814–23.
- [2] Ell B, Kang Y. SnapShot: Bone Metastasis. *Cell* 2012;151:690–690.e1.
- [3] Clezardin P. Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine* 2017;84:677–684.
- [4] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- [5] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2006;12:6243s–6249s.
- [6] Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2011;6:576–82.
- [7] Confavreux C, Barrey C, Belliere A, Decroisette C, Mornex F, Pialat J-B, et al. [Guidelines on Bone Metastases: 2017Update]. ARISTOT; 2017 [French]. n.d.
- [8] Confavreux CB, Girard N, Pialat J-B, Bringuier P-P, Devouassoux-Shisheboran M, Rousseau J-C, et al. Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC). *BoneKEy Rep* 2014;3:580.
- [9] Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27:v1–27.
- [10] Krawczyk P, Nicoś M, Ramlau R, Powrózek T, Wojas-Krawczyk K, Sura S, et al. The incidence of EGFR-activating mutations in bone metastases of lung adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res POR* 2014;20:107–12.
- [11] Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012;118:4502–11.
- [12] Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau J-C, Duboeuf F, Carlier M-C, et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone* 2018;108:202–9.
- [13] Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep* 2017;7:39721.
- [14] Mitchell MD, Aggarwal C, Tsou AY, Torigian DA, Treadwell JR. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Acad Radiol* 2016;23:1047–56.
- [15] deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers BE, et al. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer* 2018;91:153–63.
- [16] Kim HS, Yoon YC, Kwon S, Lee JH, Ahn S, Ahn HS. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Parameters in Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison between Lesions with and Lesions without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Primary Lung Cancer. *Radiology* 2017;284:815–23.
- [17] Zhang R, Wang Z-Y, Li Y-H, Lu Y-H, Wang S, Yu W-X, et al. Usefulness of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for predicting treatment response to vinorelbine-cisplatin with or without recombinant human endostatin in bone metastasis of non-small cell lung cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6:2890–900.

- [18] Blackledge MD, Tunariu N, Orton MR, Padhani AR, Collins DJ, Leach MO, et al. Inter- and Intra-Observer Repeatability of Quantitative Whole-Body, Diffusion-Weighted Imaging (WBDWI) in Metastatic Bone Disease. *PLoS One* 2016;11:e0153840.
- [19] Usuda K, Funazaki A, Maeda R, Sekimura A, Motono N, Matoba M, et al. Economic Benefits and Diagnostic Quality of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Primary Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia* 2017;23:275–80.
- [20] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:330–53.
- [21] Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalcman G, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5:491–6.
- [22] Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1807–12.
- [23] Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244–7.
- [24] Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1129–32.
- [25] Devaraj A, Cook GJR, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62:97–108.
- [26] Gayed I, Vu T, Johnson M, Macapinlac H, Podoloff D. Comparison of bone and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging* 2003;5:26–31.
- [27] Min J-W, Um S-W, Yim J-J, Yoo C-G, Han SK, Shim Y-S, et al. The role of whole-body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J Korean Med Sci* 2009;24:275–80.
- [28] Song JW, Oh Y-M, Shim T-S, Kim WS, Ryu J-S, Choi C-M. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2009;65:333–8.
- [29] Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM, et al. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev* 2010;36:615–20.
- [30] Coleman R, Gnani M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1059–67.
- [31] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.
- [32] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:3150–7.
- [33] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:1125–32.

- [34] Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008;113:193–201.
- [35] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2012;7:1823–9.
- [36] Garfield D. Increasing osteoblastic lesions as a manifestation of a major response to gefitinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2006;1:859–60.
- [37] Sun J-M, Ahn JS, Lee S, Kim JA, Lee J, Park YH, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer Amst Neth* 2011;71:89–93.
- [38] Lu X, Wang Q, Hu G, Van Poznak C, Fleisher M, Reiss M, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. *Genes Dev* 2009;23:1882–94.
- [39] Canon J, Bryant R, Roudier M, Osgood T, Jones J, Miller R, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis. *Bone* 2010;46:1613–9.
- [40] Zhang G, Cheng R, Zhang Z, Jiang T, Ren S, Ma Z, et al. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases. *Sci Rep* 2017;7:42979.
- [41] Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, Zheng M, Hei Y-J. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004;6:170–4.
- [42] Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther* 2007;4:92–100.
- [43] De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG, Sureda BM, Nackaerts K, Soerensen JB, et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2009;4:1280–8.
- [44] Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO 2011;40:673–682.
- [45] Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. [Managing patients with therapeutic antibodies in odontostomatology]. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale* 2014;115:152–63.
- [46] Facon T, Bensadoun R-J, Blanc J-L, Confavreux C, Gourmet R, Maes J-M, et al. [Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology]. *Bull Cancer (Paris)* 2008;95:413–8.
- [47] Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2008;19:420–32.
- [48] Brantus J-F, Roemer-Becuwe C, Cony-Makhoul P, Salino S, Fontana A, Debourdeau P, et al. Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple. *Rev Médecine Interne* 2011;32:494–505.
- [49] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–80.
- [50] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222–9.
- [51] Laredo J-D, Chiras J, Kemel S, Taihi L, Hamze B. Vertebroplasty and interventional radiology procedures for bone metastases. *Jt Bone Spine* 2018;85:191-9.

- [52] Cotten A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996;200:525–30.
- [53] Mavrovi E, Pialat J-B, Beji H, Kalenderian A-C, Vaz G, Richioud B. Percutaneous osteosynthesis and cementoplasty for stabilization of malignant pathologic fractures of the proximal femur. *Diagn Interv Imaging* 2017;98:483–9.
- [54] Cotten A, Demondion X, Boutry N, Cortet B, Chastanet P, Duquesnoy B, et al. Therapeutic percutaneous injections in the treatment of malignant acetabular osteolyses. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 1999;19:647–53.
- [55] Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol* 2004;33:493–505.
- [56] Thureau S, Vieillard M-H, Supiot S, Lagrange J-L. [Radiotherapy of bone metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2016;20 Suppl:S227-234.
- [57] Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1455–9.
- [58] Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e861-868.
- [59] Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1503–6.
- [60] Pichon B, Thillays F, Bourgier C, Mahé M-A, Supiot S. [Hypofractionated stereotactic radiotherapy of bone metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2014;18:342–9.
- [61] Griffioen GHMJ, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer Amst Neth* 2013;82:95–102.
- [62] De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans A-MC, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2012;7:1547–55.
- [63] Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al* 1999;175:500–8.
- [64] Conway JL, Yurkowski E, Glazier J, Gentles Q, Walter A, Bowering G, et al. Comparison of patient-reported outcomes with single versus multiple fraction palliative radiotherapy for bone metastasis in a population-based cohort. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;119:202–7.
- [65] Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. [Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: state of the art and preliminary recommendations]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol* 2014;18:270–9.
- [66] Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989:256–64.
- [67] Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop* 1995:120–35.
- [68] Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010;35:E1221-1229.

Tableau 1 :

Principales indications et contre-indications des différents traitements percutanés.

Indications		
Cimentoplastie	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvais contrôle de la douleur par le traitement antalgique médicamenteux ; • Complication ou mauvaise tolérance du traitement par opiacés • En alternative lorsque les autres méthodes sont non-indiquées (chirurgie, impossibilité de radiothérapie (RT)) • A visée antalgique en alternative à un traitement chirurgical (cimentoplastie cotyloïdienne par exemple) • A visée antalgique et/ou de stabilisation en association avec d'autres méthodes telles que la RT antalgique ou la thermoablation percutanée. 	
Ablation percutanée	<ul style="list-style-type: none"> • A visée antalgique pour les métastases osseuses avec extension dans les parties molles • Contrôle local d'une petite métastase osseuse • Réduction du volume tumoral des métastases osseuses volumineuses et non-accessibles à la chirurgie ou la RT. 	
Contre-indications	Absolues	Relatives
Cimentoplastie	<ul style="list-style-type: none"> • Fracture instable • Douleurs diffuses non localisées • Infection générale en cours ou infection cutanée au point de ponction • Troubles sévères de la coagulation • Allergie au composé du ciment 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracture asymptomatique • Atteinte extensive du mur postérieur, recul du mur postérieur (expérience de l'équipe) • Radiculopathie • Extension canalaire de la tumeur ou épidurite • Présence d'une ouverture articulaire
Thermoablation percutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Matériel électronique implantable (pace-maker ...) pour la radiofréquence monopolaire • Implant orthopédique à proximité de la zone d'ablation pour la radiofréquence monopolaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Structure « à risque » adjacente à la zone d'ablation • Lésion superficielle (risque de brûlure cutanée)

Tableau 2:

Risque de radiosensibilisation avec les différents traitements oncologiques. Adapté des recommandations de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) [65].

Classe	Médicament	Recommandations	Niveau de preuve	Commentaire sur la demi-vie
Risque élevé de radiosensibilisation	Gemcitabine	4 semaines avant RT 4 semaines après RT	DGOS	Selon la durée de perfusion : <1hr => 50 mn >1hr => 5 à 6 h
	Doxorubicine	8 jours avant RT 8 jours après RT	Accord de pratique	36 h*
	Bevacizumab	4 semaines avant RT 4 semaines après RT	Accord de pratique	18 jours pour une femme 20 jours pour un homme
Compatible	Carboplatine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	5 jours
	Cisplatine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	La pharmacocinétique du cisplatine résulte de la présence concomitante de formes libres et de formes liées. Demi-vie terminale de 3 à 8 jours.
	Vinorelbine	Pas de fenêtre	Accord de pratique	40 h
	Paclitaxel	Pas de fenêtre	Accord de pratique	19 h
	Etoposide Pemetrexed	Pas de fenêtre	Accord de pratique	6,4 h (de 3 à 12 h)
Principe de précaution	Erlotinib Gefitinib Docétaxel Autres thérapies ciblées Immunothérapies	Pas de traitement concomitant systémique oncologique. Respecter un délai de 5 demi-vies entre la RT et la prise du médicament (sauf en cas de demi-vie longue rendant l'arrêt thérapeutique impossible)		

* Elimination initialement rapide (5 mn) puis plus lente (36 h).

Tableau 3 :

Score de Mirels [66,67] pour la prédiction du risque fracturaire dans la prise en charge des métastases des os longs. Les patients avec un score ≤ 7 doivent être pris en charge par radiothérapie et les patients avec un score ≥ 9 doivent bénéficier d'une chirurgie prophylactique. Les patients ayant un score de 8 correspondent au groupe intermédiaire.

Critères				Score
Localisation de la lésion	Taille de la lésion	Type de lésion	Douleur	
Membre supérieur	<1/3 de la corticale	Condensante	Légère	1
Membre inférieur	1/3 à 2/3 de la corticale	Mixte	Modérée	2
Région trochantérienne	>2/3 de la corticale	Lytique	Handicapante	3
Total				/ 12 points

Tableau 4:

Le score SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) permet d'évaluer la stabilité rachidienne [68]. Lorsque le score se situe entre 0-6, il s'agit d'une lésion stable, entre 13-18 d'une lésion instable. Les patients ayant un score entre 7 et 12 ont une lésion potentiellement instable.

	Item	Score
Région	Jonctionnelle (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Segment mobile (C3-C6, L2-L4)	2
	Semi-rigide (T3-T10)	1
	Rigide (S2-S5)	0
Douleur	Oui	3
	Non (douleur non mécanique)	1
	Lésion indolore	0
Lésion osseuse	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensante	0
Alignement radiologique	Subluxation/translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
Effondrement du corps vertébral	> 50% de la hauteur du corps vertébral	3
	< 50% de la hauteur du corps vertébral	2
	Ostéolyse > 50% (sans effondrement vertébral)	1
	Aucun des critères ci-dessus	0
Atteinte des structures postérolatérales	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	Aucune	0
Total		/ 18 pts

Figure 1 :

Coupe sagittale pondérée en T1 à l'IRM (A) et image TDM en coupe axiale (B) montrant une métastase ostéolytique rotulienne avec extension aux parties molles pré-rotuliennes et à l'enthèse du tendon du quadriceps (flèche blanche) à l'origine de douleurs intenses. C : Image TDM en coupe axiale durant le traitement par cryo-ablation montrant la cryode au centre d'une masse arrondie hypodense remplissant la totalité de la lésion et correspondant à la boule de glace. La procédure a permis l'amélioration immédiate de la douleur. Le patient a ensuite fait l'objet d'une radiothérapie externe et l'image D montre la TDM de suivi 4 mois plus tard, objectivant une ré-ossification de l'os périphérique.

Figure 2 :

Vers une approche intégrative de la prise en charge des métastases osseuses du cancer broncho-pulmonaire.